

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 299 402**  
**A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88111031.6

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07K 7/20, A61K 37/43

(22) Anmeldetag: 11.07.88

(30) Priorität: 17.07.87 US 74126

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.01.89 Patentblatt 89/03(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 06.06.90 Patentblatt 90/23(71) Anmelder: ASTA Pharma Aktiengesellschaft  
Weismüllerstrasse 45  
D-6000 Frankfurt am Main 1(DE)(72) Erfinder: Schally, Andrew V., Prof.  
5025 Kawanee Avenue  
Metairie, LA 70002(US)  
Erfinder: Bajusz, Sandor, Dr.  
10501 Curran Boulevard no. 5W  
New Orleans, LA 70127(US)

(54) LHRH Antagonisten, deren Herstellung und entsprechende pharmazeutische Zubereitungen.

(57) LHRH-Antagonisten sind beschrieben, die eine verbesserte Wasserlöslichkeit aufweisen, und die während sie eine hohe antagonistische Wirksamkeit der basischen Peptide aufweisen, frei von oedematösen Auswirkungen sind. Diese Verbindungen sind hochwirksam in der Hemmung der Freisetzung von Gonadotropinen aus der Hirnanhangsdrüse von Säugetieren einschliesslich Menschen.

Die Verbindungen werden durch die folgende Formel wiedergegeben:



worin

X eine Acylgruppe aus geraden oder verzweigten Ketten aliphatischer oder alicyclischer Carbonsäuren mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Carbamoyl-Gruppe ist,

R<sup>1</sup> D- oder L-Pro, D- oder L-<sup>3</sup>-Pro, D-Phe, D-Phe(4-Cl), D-Ser, D-Thr, D-Ala, D-Nal(1) oder D-Nal(2) ist,

R<sup>2</sup> D-Phe oder D-Phe(4-HI) ist,

R<sup>3</sup> D-Trp, D-Phe, D-Pal(3), D-Nal(1) oder D-Nal(2) ist,

R<sup>6</sup> D-Cit, D-Hcl, D-Cit(Q) oder D-Hcl(Q) und

R<sup>10</sup> Gly oder D-Ala ist,

wobei HI Fluor, Chlor oder Brom und Q C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl ist,

und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze davon und Verfahren zur Verwendung in

bezug auf diese Verbindungen.

EP 0 299 402 A3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 11 1031

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	Z. NATURFORSCH., Band 42b, 1987, Seiten 101-106; K. FOLKERS et al.: "Activities of antagonists of the luteinizing hormone releasing hormone with emphasis on positions 1,5 and 6 and on positions 1,2 and 3" * Ganzes Dokument *	1-15	C 07 K 7/20 A 61 K 37/43
X	EP-A-0 081 877 (D.H. COY et al.) * Ganzes Dokument *	3-6,8, 11-15	
A		1,2,7,9 ,10	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 82, 1975, Seite 488, Zusammenfassung Nr. 73465h, Columbus, Ohio, US; Y. YABE et al.: "Analogues of luteinizing hormone-releasing hormone with modification in position 8", & CHEM. PHARM. BULL. 1974, 22(11), 2557-64	1-15	
P,X	PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, Band 85, März 1988, Seiten 1637-1641; S. BAJUSZ et al.: "Highly potent antagonists of luteinizing hormone-releasing hormone free of edematogenic effects" * Ganzes Dokument *	1,2,5-7 ,19-15	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)  C 07 K A 61 K
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 110, 1989, Seite 94, Zusammenfassung Nr. 186130k, Columbus, Ohio, US; S. BAJUSZ et al.: "New antagonists of LH-RH. II. Inhibition and potentiation of LH-RH by closely related analogs", & INT. J. PEPT. PROTEIN RES. 1988, 32(6), 425-35	1,2,5-7 ,9-15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-03-1990	Prüfer GROENENDIJK M.S.M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	